Corresponding Biblio. Data for Cited document 1 (JP,2002-507473-W)

Pub. No.: WO/1999/048480 International Application No.: PCT/EP1999/001628
Publication Date: 30.09.1999 International Filing Date: 12.03.1999
Chapter 2 Demand Filed: 28.09.1999

IPC: B01J 13/04 (2006.01), C08L 5/08 (2006.01)
Applicants: AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt
am Main (DE) (All Except US).

BAYER, Uwe [DE/DE]; Inningerstrasse 43c D-86179 Augsburg (DE) (US Only).
Inventor: BAYER, Uwe; Inningerstrasse 43c D-86179 Augsburg (DE).
Priority Data: 198 13 011.2 25.03.1998 DE

Title: (EN) METHOD FOR THE PRODUCTION OF MICRO CAPSULES (DE) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MIKROKAPSELN

Abstract: (EN) A method for the production of micro capsules by atomizing an aqueous solution (1) containing 0.1–5 wt. % of at least one water-soluble polyanion to form liquid droplets. The liquid droplets thus obtained impinge upon a liquid film of an aqueous solution (2), containing 0.1–5 wt. % calcium cations, 0.001–0.4 wt. % chitosane with a molecular weight of more than 40,000 g/mol, and/or 0.1–5 wt. % chitosane with a average molecular weight of 500–40,000 g/mol.

(DE) Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln durch Zerstäuben einer wäßrigen Lösung (1), die 0,1 bis 5 Gew.—% mindestens eines wasserlöslichen Polyanions enthält, zu Fiüssigkeitströpfchen, wobei die so erhaltenen Flüssigkeitströpfchen auf einen fließenden Film einer wäßrigen Lösung (2) auftreffen, enthaltend: 0,1 bis 5 Gew.—% Calciumkationen; und 0,001 bis 0,4 Gew.—% Chitosan mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht größer 40,000 g/mol; und/oder 0,1 bis 5 Gew.—% Chitosan mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht zwischen 500 und 40,000 g/mol.

Designated States: AU, CA, JP, US.

European Patent Office (EPO) (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publication Language: German (DE) Filing Language: German (DE)

100202073-6

(19)日本131株/87寸(JP) (12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11)特許出屬公表幣号 特表2002-507473 (P2002-507473A)

(43)公表号 平成14年3月12日(2002.3.12)

(81) Int.CL*	鐵明紅母	F -1		f-73-3*(参考)			
B01J 13/14		A61K	9/16	4 C 0 7 6			
# A 6 1 K 9/16		ş	9/50	46005			
9/50		ş	9/51				
9/51		40	7/36				
47/36		BOIJ E	3/02	H			
		******	核糖素	予備審查辦第 有 (全 18 頁)			
(21)出際路行	\$\$\$\$2000~\$27550(\$2000~\$27550)	(71)治療人	77a	ンティス・リサーチ・ウント・テク			
(86) (22)///8618	平成11年3月12日(1999.3.12)		100	ーズ・ゲーエムベーハー・ウント・			
(85) 88 87 文 72 H H	平成12年9月25日(2000, 9, 25)			of grand of the second of the			
(86) [XIII] (BE) [XIII] (BE)	PCT/EP99/01626		F420	窓が共和国デーー80000 フランク			
(87) 図際公開節号	W099/48480		フルト	・アム・マイン			
(87) (8 19) 公知日	平成11年9月30日(1999.9.30)	(72)発明者	1114	−−, ウーヴェ			
(31) % A.W. E.W. % (10)	198 13 011. 2		ドイツ	※和共和國デーー80179 アウクス			
(32) 優先日	平成10年3月25日(1998.3.25)		ブルク。	, インエンガーシュトラーセ むツ			
00) &######</td><td>F17 (DE)</td><td></td><td><i>x</i></td><td></td></tr><tr><td>(81) #835(181</td><td>EP(AT, BE, CH, CY,</td><td>(74)代票人</td><td>非難言</td><td>社本 一夫 (外5条)</td></tr><tr><td>DE, DK, ES, I</td><td>FI, FR, GB, GR, IE, I</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>T. LU, MC, NI</td><td>L, PT, SB), AU, CA, J</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>P, US</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>湯米須に取く</td></tr></tbody></table>							

(54) [発明の名称] マイクロカブセルの製造法

0、1~5業無常の少なくとも1種の水に可密の高分子 アニオンを含有する水溶液1を微粒子化して小液滴を 器、このようにして得られた小統領を・ 0.1~5系 数%のカルシウムカチオン;および・ 0.001~ 0、4旗最多0、40、000g/モルを上回る数平均 分子無を有するキトサン;および/または、 0.1~ 5歳幾%の、500~40,000g/モルの数平均分 **子間を有するキトサンを含む水溶液2の簡節フィルムに** 数突させることによるマイクロカブセルの製造法。

[特許請求の範囲]

【請求項1】 0.1~5重量%の少なくとも1種の水に可溶の高分子アニオンを含有する水溶液1を微粒子化して小液滴を得、このようにして得られた該小液滴を、

- 0.1~5重量%のカルシウムカチオン;および
- 0.001~0.4%重量の、40,000g/モルを上回る数平均分子量 を有するキトサン:および/または
- 0. 1~5 重量%の、500~40,000g/モルの数平均分子量を有するキトサン

を含む水溶液2の微細フィルムに衝突させることによるマイクロカブセルの製造 法。

【請求項2】 該フィルムが固定支持体上を流れる請求項1記載の方法。

【請求項3】 該支持体が水平に配設されていない請求項2記載の方法。

【請求項4】 該支持体が斜面を形成する請求項3記載の方法。

【請求項5】 該支持体が垂直面を形成する請求項3記載の方法。

[請求項6] 該水に可溶の高分子アニオンがアルギネート、とくにグルロン酸の含量が多いアルギネートである請求項1~5のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項7】 該水に可溶の高分子アニオンがカラギーナン、硫酸化多糖類 、ゼラチンおよび寒天からなる群から選ばれる請求項1~6のいずれか1つの項 記載の方法。

【請求項8】 該溶液1がさらに、ボリアミノ酸、多糖類のボリリン酸塩およびボリ硫酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種のボリ酸またはそのアルカリ金属塩を含有する請求項1~7のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項9】 該ボリリン酸塩がボリリン酸ナトリウムまたは多糖類のボリリン酸塩である請求項8記載の方法。

【請求項10】 該多糖類がデンプン水解物、イヌリン、ヒドロキシエチル デンプン、キシラン及びデキストラン類からなる群から選ばれる請求項8または 9配数の方法。 【請求項11】 該ボリアミノ酸がボリアスバラギン酸またはボリグルタミン酸である請求項8記載の方法。

【請求項12】 該溶液2がさらに、ボリリシン、ボリビニルアミン、ボリー α , β -(2-2ジメチルアミノエチル) -D, L-アスパルタミド、例えばアミノ化デキストラン類のようなアミノ化多糖類、シクロデキストリン類、セルロースエーテル類、デンプン類、ベクチン類、及びそれらの疎水性置換誘導体からなる群から選ばれる高分子カチオンを含有する請求項1~11のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項13】 該マイクロカブセルを、追加のプロセス段階で、グリオキサール、グルタルアルデヒド、スクシンアルデヒド、または、たとえばシュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、グルタル酸、アジビン醚、2,3-O-イソプロビリデン酒石酸のようなジカルボン酸、たとえばスクシニルクロリド、フマリルクロリド、グルタリルクロリド、アジボイルクロリドのような二酸塩化物、または例えばクエン酸、1,2,3-プロパントリカルボン酸、ヘミメリット酸、トリメリット酸、トリメシン酸のようなトリカルボン酸からなる群から選ばれる架橋剤と反応させる請求項1~12のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項14】 該微粒子化が超音波ノズル又はエーロヅル発生器によって 行われる請求項1~13のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項15】 該マイクロカプセルの大きさが $50nm~500\mu$ m、とくに $100nm~150\mu$ mである請求項1~14のいずれか1つの項記載の方法、

【発明の詳細な説明】

[0001]

本発明はマイクロカブセルの改良製造法に関する。

[0002]

マイクロカブセルは細かく分散させた液相をフィルム形成性ポリマーで被覆してカブセル封入することによって製造される。マイクロカブセルは特にデボ製剤の分野で用いられ、従ってマイクロカブセル中に含有される活性化合物はマイクロカブセルの殻によって保護されて、即時に放出されずに、遅延放出されるだけである。

[0003]

超音波によってポリマー溶液及び活性化合物を微粒子化し、このようにして生 じた液滴を沈殿浴中に噴霧することによってマイクロカブセルを製造することは 公知である。

[0004]

このようにUS-A-4 352 883は、例えばランゲルハンス島細胞のような生存細胞をカプセル封入する2段階マイクロカプセル製造法を記載している。この場合に、生存細胞をアルギン酸ナトリウム中に懸濁させて、この懸濁液を多価カチオン(例えばCa²⁺)を含有する沈殿浴中に噴霧する。この際に多価カチオンによって表面にアルギネートの物理的架橋が生じる。第2段階ではこのようにして生成したカプセルをカチオン性ポリマーと混合して、引き続き物理的架橋を生成させる。この公報中に述べられている高分子カチオンはポリエチレンイミン及びポリリシンである。

[0005]

US-A-5 389 379は超音波ノズルによって生成させた小液滴をまず該小液滴が溶解しない液体中(例えばエタノール中)に導入するマイクロカブセル製造法を開示している。この液体をさらに水で圏換する。別の方法ではマイクロカブセルではなくて水面に薄いボリマーフィルムが生成するために、小液滴の直接導入は不可能であるので、この複雑な2段階法が選ばれる。このようにして生成したマイクロカブセルの大きさは10~1000µmと特定される。 U

S-A-5 472 648には、超音波によってアルギネート溶液から小液液を生成させて、 $CaCI_2$ 溶液を含有する容器中に噴霧するマイクロカブセル製造法が記載されている。この $CaCI_2$ 溶液(沈殿浴)中の小液滴が硬化した後、運搬手段(ベルトふるい)を用いてこのようにして得られたマイクロカブセルをCaCI_2溶液から取出す。できるだけ均一なマイクロカブセルを製造するために、この公頼では、表面張力を低下させるために $CaCI_2$ 溶液に追加的に界面活性剤を添加するか、または $CaCI_2$ 溶液に衝突するときに小液滴に加わる機械的応力を低減させるために $CaCI_2$ 溶液を発泡させることが提案されている。このようにして得ることができるマイクロカブセルの大きさは $100~40~00~\mu$ mと特定される。

[0006]

US-A-5 484 721は微生物を含有するカブセルの製造法を記載している。この場合には、圧縮空気及びスプレーノズルを用いて高分子アニオンを含有する水溶液を微粒子化させ、こうして得られた小液滴を、架機剤としてカルシウムまたはカリウムイオンを含有する液体フィルム内に導入する。この公報によって生成したマイクロカブセルの大きさは10μm~4mmと特定される。しかし、該マイクロカブセルは遅延方式で放出させようとする活性化合物のカブセル針入には適さない。

[0007]

US-A-5 589 370はボリマーの塩析によるマイクロカブセルの製造に関する。しかし、このようにして生成したマイクロカブセルは水に加えるや否や置ちに溶解する。こうした点で該マイクロカブセルはデボ製剤の製造には適さない。

[0008]

本発明の目的は遅延放出させるデボ製剤の製造に適し、かつ非経口投与のデボ 製剤にも使用可能なような大きさにつくることもできるマイクロカブセルの製造 法を提供することにある。

[00009]

この目的は、0.1~5重量%の少なくとも1種の水に可溶の高分子アニオン

を含有する水溶液1を微粒子化して小液滴を生成させ、こうして得られた小液滴を、

0. 1ないし5重量%のカルシウムカチオン:および

0001~0.4重量%の、40,000g/モルを上回る数平均分子量を 有するキトサン;および/または

0. 1~5重量%の、500~40,000g/モルの数平均分子量を有するキトサン

を含む水溶液2の流動しつつあるフィルムに衝突させることによるマイクロカブ セル製造法によって達成される。

[0010]

本発明による方法によって生成したマイクロカブセルは、とくに架橋剤として カルシウムカチオン及び高分子カチオンの同時使用に起因することがある外殻の とくに安定な架機結合を有する。該マイクロカブセルは、この性質のために、デ ボ製剤を製造するための活性物質のカブセル封入にとくに適している。

[0011]

本発明による方法は、さらに、たとえば超音波によって微粒子化した溶液1を溶液2の撹拌しつつある沈殿浴中に噴射する場合のように、マイクロカブセルの 凝集又は凝結が生じないという利点を有する。

[0012]

本発明による方法によって該フィルムは固定支持体上を流れることができ、該 支持体は好ましくは水平には配設されない。とくに好ましい態様によれば、該支 特体は斜面又は垂直面を形成する。

[0013]

水に可溶の高分子アニオンがアルギネート、とくにグルロン酸の含量が多いア ルギネートである場合に有利であることが判明した。しかし、水に可溶の高分子 アニオンはカラギーナン、硫酸化多糖類、ゼラチン及び寒天からなる群から選ぶ こともできる。

[0014]

本発明のとくに好ましい態様によれば、溶液1はさらに、ポリアミノ酸、多糖

類のボリリン酸塩及びボリ硫酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種のボリ酸またはそのアルカリ金属塩を含有する。ボリリン酸塩の好ましい例はボリリン酸ナトリウム及び多糖類のボリリン酸塩である。

[0015]

多糖類はデンプン水解物、イヌリン、ヒドロキシエチルデンプン、キシランおよびデキストラン類からなる群から選ぶことができる。ポリアミノ酸としては、ボリアスパラギン酸またはポリグルタミン酸を用いるのが好ましい。

[0016]

本発明のさらに有利な態様によれば、溶液 2 はさらに、ポリリシン、ポリビニルアミン、ポリー α , β - (2-2 ジメチルアミノエチル) - 0 , 1 -

[0017]

放出は、粒子調製後、追加的プロセス段階において、マイクロカブセルを、さらにグリオキサール、グルタルアルデヒド、スクシンアルデヒド、または、たとえばシュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、グルタル酸、アジビン酸、2,3-O-イソプロビリデン酒石酸のようなジカルボン酸、たとえばスクシニルクロリド、フマリルクロリド、グルタリルクロリド、アジボイルクロリドのような二酸塩化物、たとえばクエン酸、1,2,3-プロバントリカルボン酸、ヘミメリット酸、トリメリット酸、トリメシン酸のようなトリカルボン酸からる群から選ばれる架橋剤と反応させることによって生じさせることもできる。

[0018]

微粒子化は適当な装置を用いて行うことができ、超音波ノズルまたはエーロゾル発生器による微粒子化がとくに好ましい。

本発明によって生成するマイクロカブセルの大きさは50nm ~ 500 μ m, とくに100nm ~ 150 μ mである。

[0019]

下記実施例は本発明を説明するのに役立つ。

実施例1:

溶液1の開製:

9mgのSigma製アルギン酸ナトリウム(カタログ番号:A-7128)を6mgのBSA-FITC(Sigma製、カタログ番号:A-9771)とともに3mlの0.9%NaCl溶液に溶解する。

[0020]

深液20個製:

冷却器を備えた4リットルの二つロフラスコ中で1500mlの1.0M塩酸を90℃に加熱する。次いで撹拌しながら、60gのキトサン(Flukaからキトサンという名称で入手可能、カタログ番号:22743)を徐々に加える。添加終了後、反応混合物を90℃で4時間撹拌してから、G2フリットで濾過する。得られた滤液を2-8℃の冷蔵庫内に一夜間放置する。このようにして得られた沈殿を遠心分離にかけて単離する(Heraeus製Lobofuge GL:4500rpm、25分間)。残留物を水に溶解し、凍結乾燥装置(Christ製LDC-1m)を用いて凍結乾燥する。このように調製した600mgのキトサンを900mgのCaCl2(Rledel deHaen製、カタログ番号:12018)とともに30mlの水に溶解する。

[0021]

マイクロカブセルの製造工

Lechler GmbH&Co. KG製超音波アトマイザーUS2を用い、58kHzの作動周波数において3mlの溶液1を微粒子化する。スプレージェット (spray jet) が周囲の雰囲気によって影響されないように、キャリヤー空気 (carrier air) を用いて、得られたスプレージェットが約30°のスプレーコーン (spray cone) を生成するように安定化させる。このようにして、液滴同士が比較的大きな距離となることを完全に保証することができる。こうして得られた小液滴の大きさは30μmである。水平に対して30°傾斜させた5cm×10cmの寸法のガラス板上にノズルから3cmの距離にこのスプレーコーンを送出する。ぜん動性ボンプ (Cole-Parm

er Instrument Co、製、形式:Masterflex L/S TM16, 配管 L/STM16, 速度 段階7)を用いて、このガラス板の上方に、30リットル/hの速度で溶液2を加える。溶液2はこの間絶えず再循環させる。

[0022]

マイクロカプセルを含む液体フィルムをビーカーに集める。微粒子化プロセス 完了後、デカントによって溶液2からマイクロカブセルを分離し、濃度0.9% NaCI溶液で洗って、この溶液中に蓄える。もっとも広範囲に及ぶ微粒子の大 きさは90μmである。

[0023]

活性化合物の放出の測定:

生成したカプセルの放出性を測定するために、モデルタンパク質としてSigma ma製BSA-FITC (カタログ番号: A-9771) を使用する。別の材料は: Sigma 製アルギン酸ナトリウム (A-7128)、Fluka製キトサン (22743)、Riedel de Haen製CaCl₂ (12018)、Merck製NaCl (6404) である。

[0024]

放出の測定はPBS緩衝液(Sigma, P4417)中で、さらに0、00 5%チメロゾール(Fluka製、カタログ番号:71230)を用いて行う。 調製後、PECカプセルを10mlのPBC緩衝液に移し、15mlの縁巻き込 みパイアル(rolled-rim vials)に入れて、マイクロカプセル を37℃に保温する。

[0025]

Beckmann製UV/VIS分光光度計(DU 70)を用いてBSA-FITC濃度を測定する。一緒にした上澄み液中のBSA-FITC濃度を測定することによって含まれているBSA-FITCの比率を求める。494nmにおける吸収を測定し、補正曲線を用いて濃度を求める。キトサンの固有の着色による測定の歪曲は該キトサンの吸収を差し引くことによって避けられる。使用したBSA-FITCの微からどの程度かを計算することができる。

[0026]

放出の測定は保温溶液から3mlを取出してこの上澄み液中のBSA-FIT C濃度を求めることによって行われる。測定完了後、試料溶液を再び放出試料と 一緒にする。このようにして得られたマイクロカブセルは30日後にカブセル封 入された活性化合物のわずか44%が放出されたことを示した。

[0027]

実施例2 (高分子圏キトサン) :

この方法は実施例1と同様に行なうが、ただし溶液2は次のように調製する: 90mgの高分子量キトサン(Fluka製、カタログ番号:22743)を 90mgの $CaCl_2$ (Riedel de Haen製、カタログ番号:12018)および約 100μ I の酢酸(Riedel de Haen)とともに 30m I の水に溶解させる。このようにして得られたマイクロカブセルのもっとも広範囲に及ぶ大きさは 90μ I のであり;30 日後の活性化合物の放出はカブセル封入された活性化合物のわずか 38%である。

[0028]

実施例3 (グリオキサールを用いる架橋)

この方法は実施例1と同様に行なう。微粒子の製造後、グリオキサールを用いて粒子を架橋させる。この場合には、微粒子を10mlの2重量%濃度溶液中に30分間導入して放置する。ついでそれを0.9%NaCl溶液で洗う。このようにして含有されたマイクロカブセルの最も広範囲に及ぶ大きさは90µmである。

[0029]

実施例4 (ペントサンボリ硫酸塩による後処理)

この方法は実施例1と同様に行なう。微粒子の製造後、粒子を高分子アニオン溶液で処理する。粒子を20mlの2重量%ベントサンボリ硫酸塩溶液(Slgma製ベントサンボリ硫酸塩、カタログ番号:P8275)中に導入して30分間放置する。ついでそれを0.9%NaCl溶液で洗う。このようにして得られたマイクロカブセルのもっとも広範囲に及ぶ大きさは90μmであり:30日後の活性化合物の放出はカブセル封入された活性化合物のわずか20%である。

[0030]

実施例5 (ナノ粒子 (nanoparticles)):

この方法は実施例1と同様に行なうが、溶液1はPari GmbH製 "Pari Inhalierboy" エーロゾル発生器によって微粒子化する。このようにして得られた小液液の大きさは5μm未満である。生成したマイクロカブセルのもっとも広範囲に及ぶ微粒子の大きさは300nmである。

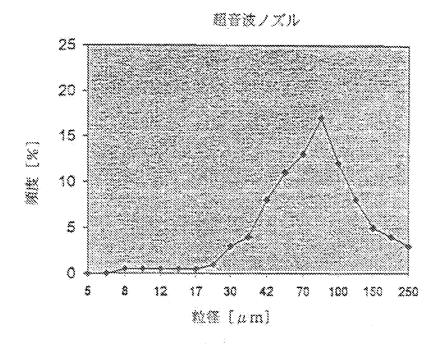
東施例6(比較例):

この方法は実施例1と同様に行なうが、30mlの溶液2を250mlのビーカー中に導入する。作動周波数が58kHzのLechler GmbH&Co. KG製US2超音波アトマイザーを用いて3mlの溶液1を微粒子化する。キャリヤー空気を用いて、得られるスプレージェットを約30°のスプレーコーンに安定化させて、ビーカー内に送る。この場合に、溶液2の表面に凝結が認められたが、これはアルギネートとキトサンとの非制御の架橋に起因することによる。マイクロカブセルは得られなかった。

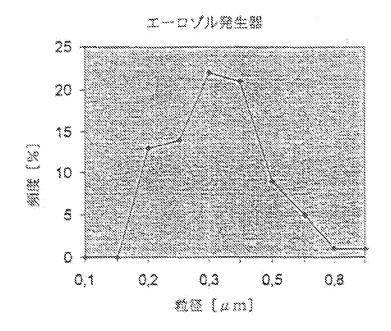
「図面の簡単な説明」

- 【図1】 図1は実施例1(超音波発生器)によって生成させたマイクロカブセルの粒径分布の測定結果を示す。粒径はFrauenhofer diffraction(Cilas granulometer, Cilas 920)によって測定した。
- 【図2】 図2は実施例5 (エーロソル発生器) によって生成させたマイクロカプセルの粒径分布の測定結果を示す。粒径はdynamic light scattering (Malvern Instruments, Master sizer Microplus) によって測定した。

(81) **[**Figure 1]



(**3)** Figure 2



[手机補正部]

[提出日] 平成13年4月2日(2001.4.2)

【手続補正1】

[補正対象書類名] 図面

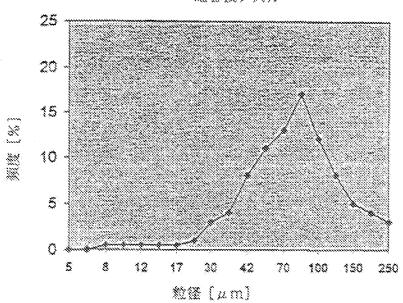
(補正対象項目名) 全図

(横正方法) 変更

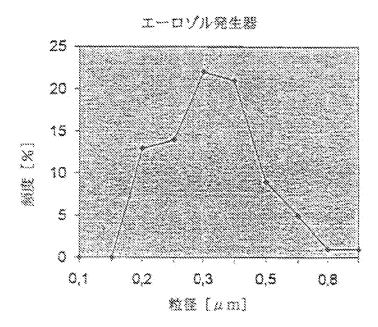
[補正內容]

[図1]





[2]



[国際調査報告]

	INTERNATIONAL SEARCH R	\$225.65 CYY	******************		
	MICHINAL DEMINON	ma, casas	A streets Age	Open Const Ma	
		PCT/EF 99.		601.606	
			1 2025 22 22	/ U 1 G C C	
11.00	70.000 \$0.000 W. 100 A61K9/51 A61K9/51				
38C 6					
decorption o	e trainiscioned Agency Chamile ains (AC) or by both returns chamber	South proof 1990			
A 250 86	35.885.85				
*****	Mademary Vinencipy constructions	4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4	~~~ <u>~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~</u>	oor een een een een een een een een een ee	
38C 8	3618				
(31)232423	en men selven det de artiste senatum monten men en artiste ka	en Spansonen son (acidan septembril a	special	
Section 5	dels dens sistematic denser becaute most property as a property as a construction of	e east water treat	tan interior trianga, jan	8	
	······			,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	
© 2000 W	ENTS CONSOURCE SO SO DE CARACT			****	
Chargery V	Claboral discovery with indication, where appreciate within two	attioning tree		Antonio di sisso dia	
	A-2	******		***************************************	
	Committee of the same of the s				
Ř	US 5 484 721 A (P.SES ET AL.)				
	16 January 1996 (1996-01-16)				
	cited in the application				
	claims				
	figures				
	column S. line Sl column 6, line	3			
	MAN				
Á	US A 390 484 A (T.LOMBARGO ET AL.).		1-5,14,	
536	28 June 1983 (1983-06-28)	γ.	3	15	
	the whele document		1	-	
	figures				
is.	US 4 382 883 A (F.LIM)			3~6.	
,65 -	83 4 352 553 8 17 1877			12~15	
	6 October 1982 (1982-10-06)			36.13	
	cited in the application				
	claims				
	example 1				

	**	fann.			
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	Second Commence		Account the same of the same o	
X *08	Desir de colocières desirantes en renaciones qui	III Amerika	aja menajana sen gapag	m onetic.	
Annes	and the second s	***************************************		***************************************	
2000000000	tidana a apagacanang	\$11 lister delications ()	and an interest of the state of	orcational Workship	
ner more	995, 498 c. 526, 528, 560 vicinio, 46360, 653140, 562, 66350, 66350	18,912,30,190,000,00	Wall all to action on an	etoli, rozioskučiska	
	point is at a particular of months	201-201507	and a second second second	CONTRACTOR AND	
\$1000 E. 100000	designment med explainment om et utbor tilte. Mikkellikkelikk 1906	6366662 386,66383	elle selve andre salve et selve s College andre selve et selve selve se	(9.6 65536600000000000000000000000000000000	
	on severe react decision accident on property. Selectific de	winne as gree	and section of the section	icultation to taken autore	
40000	e in the contract the engineers of the contract of the contrac	TO STANDARD OF THE STANDARD OF	electric relativation (1966) Contraction (1966)	nanier vool opprage. Oppreg voorstoe	
The constant	the traditional states producted through an grandous way	Section of the sec	ang again aidir adaa da ass	and address records address in	
20,000	an ha	200000, 00200 00 90200 400	decis princi respectas	secritoria: Associate Message	
20000 c	projection program on the international Bird date has		bur akton samu padad	stands.	
	Market Commission of the Commi	52100 55 9105		(5/5)	
econo 35.856	Particular Control of the September 19 1990.	William Committee			
	ALEXA DE ANAX	08/10	/1990		
À	October 1993	20120	(***************************************	
Sicoso and	control estimate it the six	the begingings	:00	***************************************	
The second section is	Surgeon Paring Other Fill Still Petrolium P				
	the contract contracts to 30 MM max m.		residents 25		
	Fac (40) - 70) 040-4000	2031.0	991, U		
	the contract of the contract o				

3

	international search report	r 2006/2006/00/00 PCT/EP 99/01626		
, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		I PARKEL BENEROCK		
Delapore	Continue of tractioners, and indication in the composition, of the committee absolutes	Statement to some for		
X	US & SS9 370 A (F.8ATUISTE ET AL.) 31 Secender 1996 (1998-12-31) cited in the application claims figures	3-7.14. 19		

		· ·		

		3		
}		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
,				
		•		
		*		
1		***************************************		
3		***************************************		
		· ·		

j				

*				

		· iii		

	· .	\$		

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

bitometros co petert écolo membro

Patent document: called to knowled report			Publication (Sole	Folian tempy membership		***************************************	Foliation tax	
23	5484721	4	16-01-1996	F8	2668033	Å	24-04-1992	
				ΑU	687292	8	09-03-1999	
				AU	8765791	\$	20-08-1992	
				30	69106144	\$	02-02-1999	
				30	69106144	T	27-07-1991	
				ĐΕ	55431%	· 1	06-10-1998	
				88	0984313	×	11-09-1991	
				63	2069312	Υ.	81-05-1998	
				WC.	9208779	â	30~04~1992	
				35	6502119	1	10~00~1994	
				68	5629197	8	13-05-1997	
ដូន	4390484	4	28-06-1983	ŧ\$	4378347	Ř	01-03-1983	
88	4352883		68-10-1982	8£	882476	Â	29-09-1980	
				CA	1145258	À	26~04~1983	
				CH	687786	8	30-09-1988	
				CB	663914	Á	31-01-1986	
				30	3012233	A.	20-11-1980	
				38	130580	A	29-09-1980	
				83	2462288	À	54-10-1880	
				28	2497638	Á	26-12-1980	
				33	2046209	A, 8	12-11-1980	
				FR FR GB GB	2119734	å. š	23-11-1983	
				68	2119737	4.8	23-11-1983	
				£3.	1133081	8	09-67-1986	
				38	1602246	\$	1927-03-38	
				38	55187832	À	08-12-1980	
				138	62039131	š	21-08-1987	
				32	1437093	£	25-04-1988	
				750	61583814	Á	24-12-1986	
				35	62042889	8	10-09-1987	
				88	448060		19-01-1987	
				SE	8002387	Á	29-09-1980	
				0.3	4331909		05-07-1983	
				មន	4409331	Å	11-10-1983	
85	5889370	4	31-12-1996	AU	6699695		26-02-1997	
. ~				80	9704936	A	13-02-199)	
				68	6943616	Á	27+081998	

Face #(37.00.2010 (00000176000) Jecond 2006 (1982)

プロントベージの概念

F ターム(参考) 4(075 AA61 AA65 EE36 EE37 EE38 EE41 EE42 G621 46005 AA02 AB14 AS25 BA11 BB20 CA07 DB05% D812% DB12% D813Y DB17% DB22% DC12% D070% D073% EA03